

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年8月23日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/60803 A1

(51) 国際特許分類: C07D 235/02, 401/06, 403/06, 401/14, 401/12, 417/06, 413/06, 405/06, 471/04, 495/04, 498/04, 513/04, 487/04, 491/048, 213/38, 333/68, 235/14, 307/52, 209/14, 333/40, 211/58, 215/12, 295/12, 317/58, C07C 311/39, 317/28, 323/25, 233/41, 255/58, 237/04, 235/14, A61K 31/416, 31/4439, 31/497, 31/454, 31/501, 31/551, 31/427, 31/506, 31/4245, 31/424, 31/429, 31/4188, 31/4985, 31/519, 31/5025, 31/437, 31/4709, 31/4468, 31/47, 31/5375, 31/4453, 31/36, A61P 35/00

CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松久 彰 (MAT-SUHISA, Akira) [JP/JP]. 木野山功 (KINOYAMA, Isao) [JP/JP]. 豊島 啓 (TOYOSHIMA, Akira) [JP/JP]. 中原崇人 (NAKAHARA, Takahito) [JP/JP]. 竹内雅博 (TAKEUCHI, Masahiro) [JP/JP]. 岡田 稔 (OKADA, Minoru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01036

(22) 国際出願日: 2001年2月14日 (14.02.2001)

(74) 代理人: 長井省三. 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-36645 2000年2月15日 (15.02.2000) JP  
特願2000-261489 2000年8月30日 (30.08.2000) JP

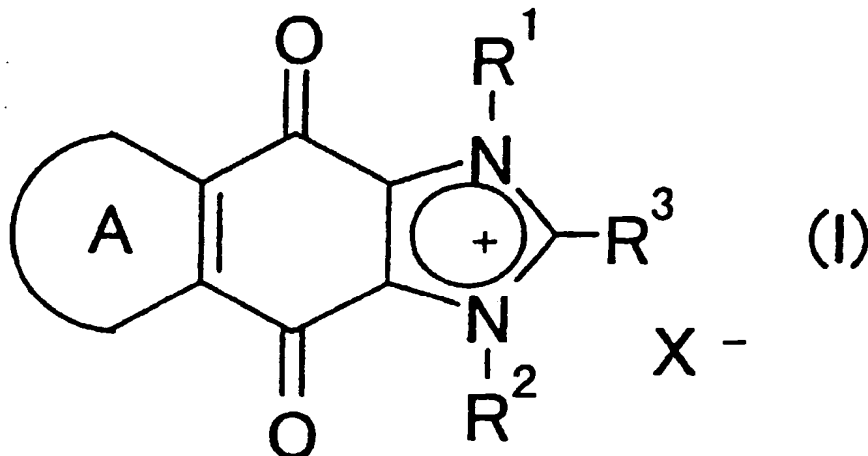
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有]

(54) Title: FUSED IMIDAZOLIUM DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾリウム誘導体



(57) Abstract: The invention relates to novel fused imidazolium derivatives useful as drugs, particularly in the treatment of cancers, and novel intermediates for the preparation of the derivatives. Novel imidazolium derivatives fused with aromatic carbo- or heterocycles and characterized by being substituted at the 1- and/or 3-position with alkyl bearing -OR<sub>a</sub>, -SR<sub>a</sub>, or other substituent exhibit excellent antitumor activity and low toxicity, thus being useful as anticancer drugs having wide margins of safety.

[続葉有]



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

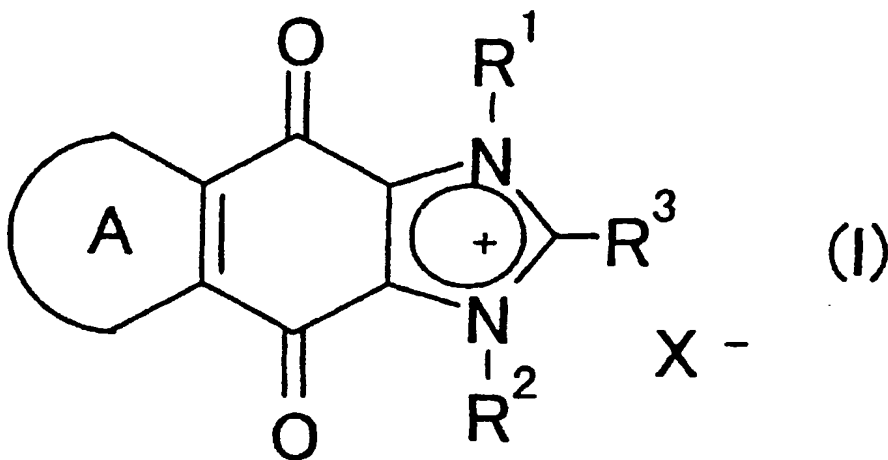
添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は、医薬、殊に癌の治療に有用な新規縮合イミダゾリウム誘導体並びにその新規な製造中間体化合物に関する。

—ORa、—SRa等からなる群の置換基を有するアルキル基等で、1位及び／又は3位が置換されたことを特徴とする新規なアリール環若しくはヘテロアリール環と縮合したイミダゾリウム誘導体は、良好な抗腫瘍活性を有するとともに、低毒性であり、安全域の広い抗癌剤として有用である。



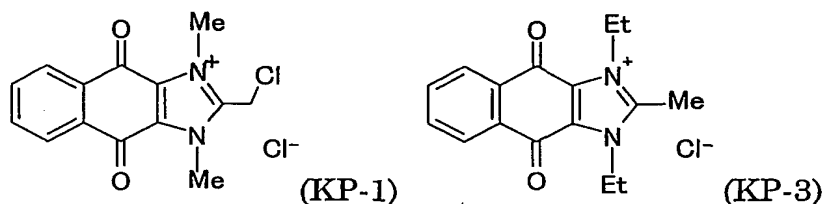
明 細 書  
縮合イミダゾリウム誘導体

技術分野

本発明は、医薬、殊に癌の治療に有用な新規縮合イミダゾリウム誘導体並びにその新規な製造中間体化合物に関する。

背景技術

従来、抗腫瘍活性を有するアリール環又はヘテロアリール環と縮合したイミダゾリウム誘導体としては、下式の4, 9-ジオキソナフト[2, 3-d]イミダゾリウム化合物 (KP-1、KP-3 等) が、Khim. Pharm. Zh., 32(6), 10-11 (1998)に開示されているのみである。



(式中、Et はエチル、Me はメチルをそれぞれ示す。以下同様。)

J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964)には、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に低級アルキルであるか、一方が—低級アルキレン— (1以上の置換基を有していてもよいアリール) であり、他方が、— $CH_3$ 、— $(CH_2)_3CH_3$ 、又は—フェニル基である化合物、又は、一方が—低級アルキレン— $CO$ — (1以上の置換基を有していてもよいアリール) であり、他方が、— $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ 又は— $(CH_2)_3CH_3$ 、である抗菌作用を有する化合物の開示がある。しかし、抗癌作用については開示がない。

更に、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)、特開平3-258765号公報及び特開平6-59371号公報等に、後記本発明の一般式 (I) において、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に低級アルキル基である4, 9-ジオキソナフト[2, 3-d]イミダゾリウム誘導体が開示されている。しかし、これらの化合物の医薬用途については開示が無い。

イギリス特許第1314881号公報には除草剤として有用な1, 4-ジヒドロ-1, 4-ジオキソナフトレン誘導体が、日本特許特公昭54-25085号公報には除草剤として有用なイソキノリン-5, 8-ジオン誘導体の開示がそれぞれある。ま

た、いくつかの 1, 4-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレン誘導体が、Zh. Org. Khim., 22(8), 1736-42 (1986)、J. Gen. Chem. USSR, 36, 649-652 (1966)、及び、試薬カタログ[Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals Structure Index, with update(Aldrich Chemical Company, Inc.)等]にて公知である。しかし、これらの化合物の医薬用途についてはいずれも開示が無い。

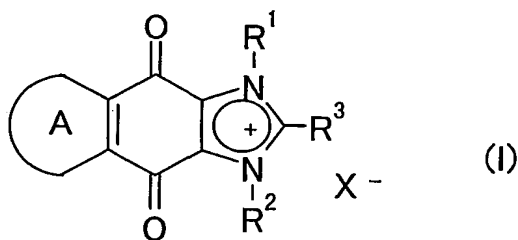
WO 97/30022 号公報、J. Med. Chem. 39,1447-1451 (1996)、及び J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964) には、アリール環と縮合したイミダゾール誘導体の開示がある。

### 発明の開示

良好な抗癌作用を有し、しかも低毒性である抗癌剤の創製が、今なお切望されている。

本発明者等は、副作用の少ない抗癌剤につき鋭意検討した結果、置換基を有するアルキル基等で 1 位及び／又は 3 位が置換されたことを特徴とする、新規なアリール環又はヘテロアリール環と縮合したイミダゾリウム誘導体が良好な抗腫瘍活性を有するとともに低毒性であり、安全域の広い抗癌剤となりうることを見出した。また、これらの製造中間体として有用な 2-アシルアミノ-3-アミノ-1, 4-キノン誘導体及び縮合イミダゾール誘導体を見出し、更に、この製造中間体である 2-アシルアミノ-3-アミノ-1, 4-キノン誘導体自体も、低毒性で良好な抗腫瘍作用を有することを知見して、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される縮合イミダゾリウム誘導体、並びに当該縮合イミダゾリウム誘導体と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、殊に抗癌剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^2$  : 同一又は異なって、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル）、－ $R_{inD}$ 、－低級アルキル、－低級アルケニル又は－低級アルキニル、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル）、－（1以上の置換基を有するシクロアルキル）又は－（1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）、

B群：－ $OR^a$ 、－ $SR^a$ 、－プロドラッグ化されたOH、－O－低級アルキレン－ $OR^a$ 、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－ $OR^a$ 、－O－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－O－低級アルキレン－ $NR^c$ －低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－OCO－ $NR^aR^b$ 、－SOR<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、－CO<sub>2</sub>H、－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>c</sup>－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－N（－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ ）<sub>2</sub>、－ $R_{inD}$ 、－NO<sub>2</sub>、－CN、－ハロゲン、－CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－COO<sup>−</sup>、－CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－CONR<sup>a</sup>－O－R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－COR<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－CO－NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、－OCOR<sup>a</sup>及び－CO－R<sup>a</sup>、

$R^a$ 、 $R^b$  及び  $R^c$  : 同一又は異なって、－H、－低級アルキル、－低級アルキレン－ $R_{inD}$ 、又は－ $R_{inD}$ 、

$R_{inD}$  : ー（1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）、ー（1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル）、ー（1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル）、ー（1以上の置換基を有していてもよいアリール）又はー（1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール）、

$R^3$  : ーH又はー（1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル）、又は、 $R^2$  と  $R^3$  が一体となって、O、SまたはNR<sup>4</sup>（ $R^4$  : ーH又はー低級アルキル）で中断されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく、

A環：1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環、及び

X<sup>−</sup> : カウンターアニオン、但し、B群の置換基－COO<sup>−</sup>とイミダゾリウムカチオ

ンが分子内塩を形成するときは、 $X^-$ は存在しない。

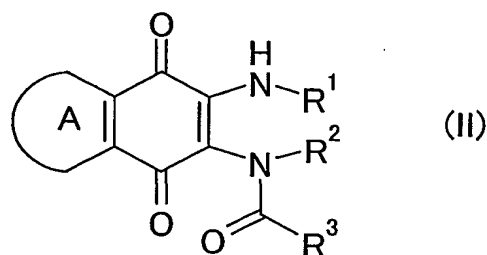
但し、 $R^1$ 及び $R^2$ が以下の組合せである化合物を除く。

(1) 一方がー低級アルキレンー（1以上の置換基を有していてもよいアリール）であり、他方が、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 又はーフェニル、

(2) 一方がー低級アルキレンーCOー（1以上の置換基を有していてもよいアリール）であり、他方が、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ 又は $-(CH_2)_3CH_3$ 、又は、

(3)  $R^1$ 及び $R^2$ が共にーベンジル、 $-(CH_2)_2OC_2H_5$ 又は $-(CH_2)_2O-COCH_3$ 。以下同様。）

また、本発明は、上記一般式（I）の製造中間体であり、かつ、それ自体も良好な抗癌作用を有する下記一般式（II）で示される2-アシルアミノ-3-アミノ-1,4-キノン誘導体又はその塩、並びに当該化合物又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、殊に抗癌剤に関する。



（式中の記号は以下の意味を示す。

$R^1$ 及び $R^2$ ：同一又は異なって、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル）、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル）、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル）、ーRind、ー低級アルキル、ー低級アルケニル又はー低級アルキニル、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル）、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル）、ー（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル）、ー（1以上の置換基を有するシクロアルキル）又はー（1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）、

B群：ーOR<sup>a</sup>、ーSR<sup>a</sup>、ープロドラッグ化されたOH、ーOー低級アルキレンーOR<sup>a</sup>、ーOー低級アルキレンーOー低級アルキレンーOR<sup>a</sup>、ーOー低級アルキレンーNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ーOー低級アルキレンーOー低級アルキレンーNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ーOー低級ア

ルキレン-NR<sup>c</sup>-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OCO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SOR<sup>a</sup>、  
 -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>-  
 低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-N(-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>i</sup>nD、  
 -NO<sub>2</sub>、-CN、-ハロゲン、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>-  
 O-R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-CO-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>a</sup>及び-CO-  
 R<sup>a</sup>、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>：同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-低級アルキレン  
 -R<sup>i</sup>nD、又は-R<sup>i</sup>nD、

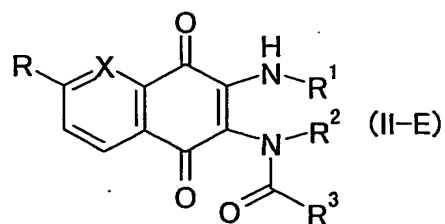
R<sup>i</sup>nD：-(1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、-(1  
 以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、-(1以上の置換基を有してい  
 てもよいシクロアルケニル)、-(1以上の置換基を有していてもよいアリール)又  
 は-(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

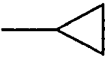
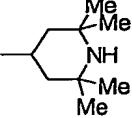
R<sup>3</sup>：-H又は-(1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、又は、R<sup>2</sup>  
 とR<sup>3</sup>が一体となって、O、SまたはNR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>：-H又は-低級アルキル)で中断さ  
 れていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく、及び、

A環：1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有して  
 いてもよいヘテロアリール環。

但し、下表の化合物は除く。

表 2



Comp	X	R	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>
E-1	CH	H	-Me	-CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl-Ph)	-Me
E-2	CH	H	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl-Ph)	-Me
E-3	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-(4-MeO-Ph)	-Me
E-4	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-(3-Br-Ph)	-Me
E-5	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	-Me
E-6	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	-Me
E-7	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-Me	-Me
E-8	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-CH <sub>2</sub> -Ph	-Me
E-9	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(4-MeO-Ph)	-Me
E-10	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(4-MeCO-Ph)	-Me
E-11	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(3-Br-Ph)	-Me
E-12	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-Me
E-13	CH	H	-CH(Me)-CO <sub>2</sub> H	-Me	-Me
E-14	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-15	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-CH(Me) <sub>2</sub>	-Me
E-16	CH	H	-CH(Me)-CONHMe		-Me
E-17	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me
E-18	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-CH(Me) <sub>2</sub>
E-19	CH	H	-CH(Me)-CONHOMe	-Me	-Me
E-20	N	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-21	N	Me	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-22	CH	H		-Me	-Me

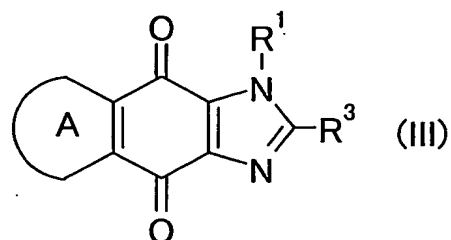
(表中、Comp は化合物番号を、Me はメチル基を、Et はエチル基を、Ph はフェニル基を、また、置換フェニル基の場合は Ph の前に置換位置とともに置換基を示し、例えば、3,4-Cl-Ph は 3, 4-ジクロロフェニルを示す。) 以下同様。)

前記、表 2 に示された化合物は、除草剤に関するイギリス特許第 1314881 号公報及び日本特許特公昭 54-25085 号公報、合成法に関する文献 Zh. Org. Khim., 22(8),



1736-42 (1986)及びJ. Gen. Chem. USSR, 36, 649-652 (1966)、並びに、試薬カタログ[Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals Structure Index, with update(Aldrich Chemical Company, Inc.)等]にて公知である。

更に、本発明は、上記一般式 (I) の新規な製造中間体である、下記一般式 (III) で示される縮合イミダゾール誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。

$R^1$ : - (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、- (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、- (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル) または - (1以上の置換基を有するシクロアルキル)、但し、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 及び - (C1、 $-F$ 、 $-Me$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよいフェニル) からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル基を除く、

B群:  $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、-プロドラッグ化されたOH、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-NR^c-$ 低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、 $-OCO-NR^aR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2R^b$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-$ 低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、 $-N(-低級アルキレン-NR^aR^b)_2$ 、 $-R_{ind}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^a-O-R^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-NR^a-CO-NR^bR^c$ 、 $-OCOR^a$ 及び $-CO-R^a$ 、

$R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ : 同一又は異なって、 $-H$ 、 $-低級アルキル$ 、 $-低級アルキレン-R_{ind}$ 、又は $-R_{ind}$ 、

$R_{ind}$ : - (1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、- (1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、- (1以上の置換基を有してい

てもよいシクロアルケニル)、－(1以上の置換基を有していてもよいアリール)又は－(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

$R^3$ : －H又は－(1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、

A環: 1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環。以下同様。)

一般式(I)、(II)及び(III)の化合物をさらに説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル及びイソブチル基である。「低級アルケニル」としては、好ましくは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル基である。「低級アルキニル」としては、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル基である。また、「低級アルキレン」としては、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン及び2,2-ジメチルトリメチレン基である。

「アリール」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましく、好ましくはフェニル、ナフチル、フルオレニル基である。また、A環における「アリール環」としては、前記アリール基を形成する環であり、好ましくは、ベンゼン及びナフタレン環である。

「ヘテロアリール」としては、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環ヘテロアリール基、並びにこれらがベンゼン環若しくは5乃至6員単環ヘテロアリールと縮合した2環式ヘテロアリール基であり、部分的に飽和されていてもよい。また、N原子を含む場合は、N-オキシドを形成していてもよい。ここに、5乃至6員単環ヘテロアリールとしては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル基が好ましく、2環式ヘテロアリールとしては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾ

リル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、インドリジニル、イミダゾピリジル基が好ましい。部分飽和ヘテロアリールとしては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基等が挙げられる。更に好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル及びキノリル基であり、特に好ましくは、ピリジル、ピラジニル及びピリミジニルである。

A環におけるヘテロアリール環としては、上記ヘテロアリール基を形成する環であり、好ましくは5乃至6員単環ヘテロアリール環であり、更に好ましくは、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン及びピリミジン環である。

「シクロアルキル」としては、好ましくは炭素数3～10個のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンチル基である。「シクロアルケニル」としては、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルケニル基であり、特に好ましくはシクロペンテニル及びシクロヘキセニル基である。

「カウンターアニオン」としては、イミダゾリウムカチオンのカウンターアニオンとして製薬学的に許容されるアニオンであれば、特に制限はなく、好ましくは、ハロゲンイオン、有機スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン等）、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、炭酸イオン、硫酸イオン等の、1価若しくは2価のアニオンが挙げられ、特に好ましくはハロゲンイオンである。

「ハロゲン」としては、F, Cl, Br及びI原子が挙げられ、「ハロゲンイオン」としては、これらのイオンである。「ハロゲノ低級アルキル」としては、前記ハロゲンが1以上置換した前記低級アルキルであり、好ましくは $-CF_3$ である。

「5乃至7員飽和複素環」は、N, S, Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至7員単環飽和複素環若しくはその架橋環である。好ましくは、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、キヌクリジニル、ピペリジル及びモルホリニル基である。

「プロドラッグ化されたOH」とは、生体内で親化合物（元のヒドロキシ化合物）

に復元される可逆的なプロドラッグ誘導体を形成した基であり、例えば、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載される基である。好ましくは、 $-\text{OCO}-$ 置換基を有していてもよい低級アルキレン $-\text{COOR}$  (RはH又は低級アルキルを示す、以下同様)、 $-\text{OCO}-$ 置換基を有していてもよい低級アルケニレン $-\text{COOR}$ 、 $-\text{OCO}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{OCO}$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{COOR}$ 、 $-\text{OCO}-\text{CO}-\text{R}$ 、 $-\text{OCO}-$ 置換基を有していてもよい低級アルキル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換基を有していてもよい低級アルキレン $-\text{COOR}$ 、 $-\text{O}-$ フタリジル、5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。

$-(1)$ 以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、 $-(1)$ 以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-(1)$ 以上の置換基を有するシクロアルキル)、 $-(1)$ 以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、 $-(1)$ 以上の置換基を有していてもよいアリール)又は $-(1)$ 以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは下記C群から選択される1~4個の置換基である。

C群： $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{NR}^a-\text{COR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{アリール}$ 及び $-\text{OCO}-\text{R}^a$  (式中、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は前記と同様の意味を示す)。

前記C群中、更に好ましい基は、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{CN}$ である。以下同様。

A環における「1以上の置換基を有していてもよいアリール環」又は「1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環」における置換基としては、好ましくは、前記C群の基が挙げられ、更に好ましい基も前記と同様である。特に好ましくは $-\text{NO}_2$ である。

$R^3$ の「1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは前記B群の置換基であり、更に好ましくは、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{CN}$ である。

なお、前記B群並びにC群において、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ を用いて示した基としては、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ が $-\text{H}$ 又は低級アルキルである基がより好ましい。

「 $R^2$ と $R^3$ が一体となって、O、Sまたは $\text{NR}^4$  ( $R^4$ :  $-\text{H}$ 又は低級アルキル)で中断されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成し」とは、 $R^2$ と $R^3$ が形成するO、Sまたは $\text{NR}^4$ で中断されていてもよい低級アルキレン鎖（好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 及び $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ）と、その両端のN及びC原子が一体となってイミダゾール環と縮合する5乃至8員ヘテロ環を形成することを意味する。

本発明化合物(I)又は(II)において、好ましい化合物は、

(1)  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、 $-(\text{B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル})$ 、 $-(\text{B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル})$ 、 $-(\text{B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル})$ 、 $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有するシクロアルキル})$ 又は $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環})$ ； $R^{inD}$ が、 $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環})$ 、 $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル})$ 、 $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル})$ 、 $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール})$ 又は $-(\text{C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール})$ ； $R^3$ が、 $-\text{H}$ 又は $-(\text{B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル})$ 、又は、 $R^2$ と $R^3$ が一体となって、O、Sまたは $\text{NR}^4$  ( $R^4$ :  $-\text{H}$ 又は低級アルキル)で中断されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく；A環が、C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール環又はC群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環である化合物、

(2)  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである化合物、

(3)  $R^1$ 及び $R^2$ の両方が、同一又は異なって、B群から選択される1以上の置換基

を有する低級アルキルである化合物、

(4)  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール) 及び  $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール) からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである化合物、

(5)  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、 $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール) 及び  $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール) からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである化合物、

(6)  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、 $C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、(フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキソニル及びキノリル基) から選択されるヘテロアリール基で置換された低級アルキルである化合物、

(7)  $R^1$  及び  $R^2$  の一方が $-O-$ 低級アルキルで置換された低級アルキルであり、他方が、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール)、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール) 及び  $-O-$ 低級アルキルからなる群から選択される1つの置換基を有する低級アルキルである化合物、

(8)  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、 $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、ピリジル、ピラジニル及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール)、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル及び  $-O-$ 低級アルキルからなる群から選択される1つの置換基を有する低級アルキルである化合物、

(9)  $R^3$ がメチル基である化合物、

(10) A環がC群から選択される1以上の置換基を有していてもよいベンゼン環又はC群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン環から選択されるヘテロアリール環である化合物、

(11) A環が $-NO_2$ で置換されていてもよいベンゼン環である化合物、又は、

(12)  $X^-$ がハロゲンイオンである化合物である。

また、本発明化合物(I)の別の好ましい化合物は、 $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、 $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、 $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、 $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、5乃至6員単環ヘテロアリール)、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール)、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、5乃至7員飽和複素環)、 $-低級アルキレン-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール)、 $-低級アルキレン-CO-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール)、 $-低級アルキル$ 、 $-低級アルケニル$ 又は $-低級アルキニル$ 、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、 $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、 $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)又は $-(B'$ 群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)であり； $B'$ 群が、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-プロドラッグ化されたOH$ 、 $-O-低級アルキレン-R^{inD}$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $NR^a-SO_2R^b$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-低級アルキレン-R^{inD}$ 、 $-N(-低級アルキレン-R^{inD})_2$ 、 $-NR^c-低級アルキレン-NR^aR^b$ 、 $-N(低級アルキレン-NR^aR^b)_2$ 、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、 $-(C'$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至6員単環ヘテロアリール)、 $-シクロアルキル$ 、 $-S-低級アルキレン-R^{inD}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-OCOR^a$ 、 $-CO-低級アルキル$

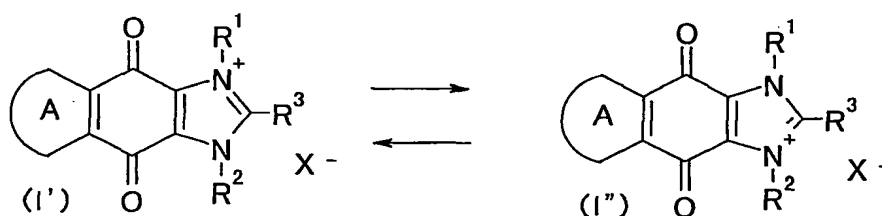
及び-CO- (C' 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至6員単環ヘテロアリール) であり; R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>が同一又は異なって、-H、-低級アルキル又は-R<sup>i n D</sup>であり; R<sup>i n D</sup>が- (C' 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、- (C' 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール) 又は- (C' 群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至6員単環ヘテロアリール) であり; C' 群が、-低級アルキル、-ハロゲン、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>及び-OCO-R<sup>a</sup>であり; R<sup>3</sup>が-H又は-低級アルキルであり; A環が、-低級アルキル、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CN、-ハロゲン原子及び-NO<sub>2</sub>からなる群から選択される置換基を有していてもよいベンゼン環であり; 及び、X<sup>-</sup>がカウンターアニオンである縮合イミダゾリウム誘導体である。

本発明化合物(I)中、特に好ましい化合物は、1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,2-ジメチル-4,9-ジオキソ-3-[(2-テトラヒドロフラニル)メチル]-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[3-(1H-4-イミダゾリル)プロピル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-[(5-メチル-2-ピラジニル)メチル]-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、2-メチル-4,9-ジオキソ-1,3-ビス(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(3-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-



(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-1-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロ-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはこれらの互変異性体と、ハロゲンイオンとの塩である。

本発明の化合物（I）は、カチオンの非局在化による下式で示される互変異性体を有しており、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。よって、本明細書中、1H-イミダゾール-3-イウム誘導体として表記された化合物は、互変異性体である 3H-イミダゾール-1-イウム誘導体、並びに両異性体の混合物を包含する。なお、化合物（I）が置換基 $\text{COO}^-$ を有し、イミダゾリウムカチオンと分子内塩を形成するときは、 $\text{X}^-$ は存在しない。



本発明化合物（I）は前記カウンターアニオンとの塩以外に置換基の種類によっては塩を形成する場合があります、本発明にはこれらの塩も包含される。また、本発明化合物（II）又は（III）も、置換基の種類によっては塩を形成する場合があります、本発明にはこれらの塩も包含される。ここに、塩としては製薬学的に許容される塩であれば、特に制限はないが、酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、

硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられ、塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

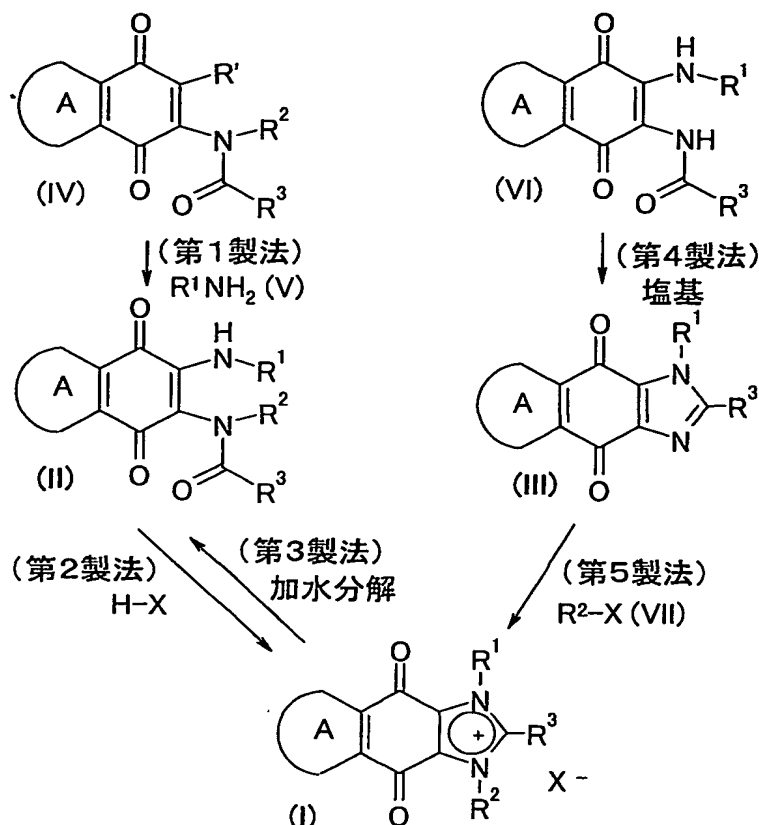
本発明化合物（I）、（II）又は（III）は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在する。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明化合物は、置換基の種類によっては、N-オキシドを形成する場合もあり、これらのN-オキシド体も本発明に包含される。更に本発明は本発明化合物（I）、（II）又は（III）の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

#### （製造法）

本発明化合物（I）、（II）及び（III）は文献記載の方法、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)、J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964)や特開平3-258765号公報等に記載された方法と同様の方法を用いて、あるいは当業者に公知の方法を適用して容易に製造することができる。

なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウツツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下に代表的な製造方法を説明する。



(式中、 $R'$ は水素、メトキシ、又はハロゲン基、 $H-X$ はアニオンを形成する酸（好ましくは、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）を意味する。以下同様。)

#### 第1製法

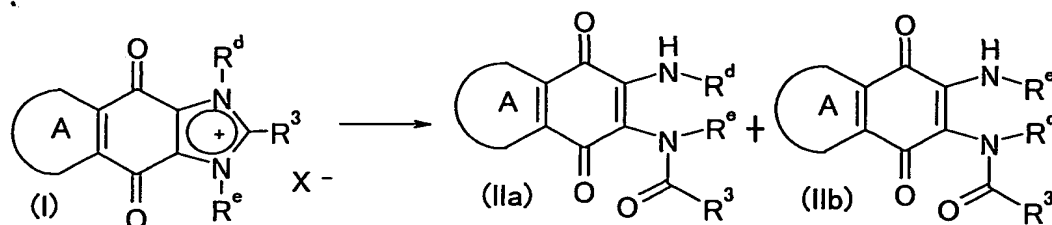
本発明化合物 (II) は、常法により、化合物 (IV) にアミン類 (V) を反応させることにより製造できる。反応は、例えば、Chem. Pharm. Bull., 44(6), 1181-1187 (1996)、Syn. Comm., 27(12), 2143-2157 (1997)、Tetrahedron. Lett., 39(42), 7677-7678 (1998)等に記載の方法を適用して製造することができ、適当な不活性溶媒（例えばベンゼン等）中、反応対応量の化合物 (IV) 及び (V) 又はいずれか一方を過剰量用い、必要に応じ、酸補足剤として適当な無機塩基（炭酸カリウム等）又は有機塩基（トリエチルアミン等）を使用して、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

#### 第2製法

本発明化合物 (I) は、常法により、本発明化合物 (II) を環化及び四級塩化することにより製造できる。反応は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)記載の方法を適用して行うことができ、適当な不活性溶媒（例えばアルコール系溶媒）中、

反応対応量又は過剰量の酸を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

### 第3製法



(式中、 $R^d$ 及び $R^e$ は、 $R^1$ 及び $R^2$ に定義された任意の基を示す。以下同様。)

本発明化合物 (I) を常法により加水分解することにより、2 種の本発明化合物 (IIa) 及び (IIb) を得ることができる。得られた化合物を、更に周知の基の修飾反応に付して所望の本発明化合物 (I) の製造中間体とすることもできる。

加水分解反応は、例えば、J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964)等に記載の方法を適用でき、水及び適当な不活性溶媒（例えばエタノール等）中、反応対応量又は過剰量の塩基を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。ここに、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

### 第4製法

本発明化合物 (III) は J. Med. Chem., 39(7), 1447-1451 (1996)等に記載された方法に沿って、化合物 (VI) を水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で環化反応に付すことにより製造できる。

### 第5製法

本発明化合物 (I) は、本発明化合物 (III) にハロゲン化物 (VII) を反応させ四級塩とすることにより製造できる。反応は、例えば、J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964) 記載の方法を適用して行うことができ、好ましくは、適当な不活性溶媒（例えばアルコール系溶媒）中、反応対応量の化合物 (III) 及び (VII) 又はいずれか一方を過剰量用い、常温乃至加温下、好ましくは溶媒の還流温度下にて行うことができる。

### その他の製造法

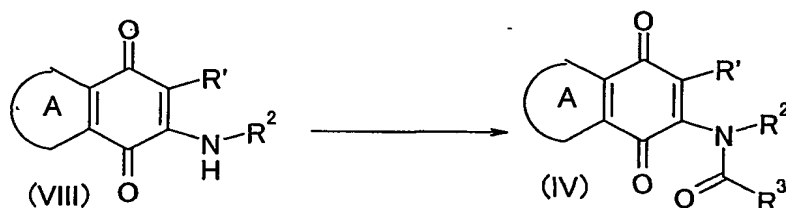
本発明化合物は上記製法その他、種々の公知の置換基の修飾反応により製造する事も出来る。例えば、スルホニル結合を含む置換基を有する化合物は、スルフィド結合又はスルフィニル結合を有する化合物より、常法の酸化反応により製造する事が出来る、

また、ピリジル基等のN原子を含有するヘテロアリールを置換基として有する化合物のN-オキシド誘導体は、常法の酸化反応により製造する事ができる。カルボン酸を含む置換基を有する化合物は、エステル又はアミド結合を有する化合物より、常法の加水分解反応により製造する事が出来る。アミノアルキル基を含む置換基を有する化合物は、ハロゲン置換アルキル結合を有する化合物より、常法のアミノ化反応により製造する事が出来る。本発明化合物(II)及び(III)が遊離体のとき、所望により常法による造塩反応により塩とすることが出来る。

#### 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。代表的な合成法を以下に示す。

#### 合成法 1



化合物(IV)は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)等に記載された方法に沿って、化合物(VIII)を酸ハロゲン化物や酸無水物等の反応性カルボン酸と反応させる、常法のアシル化反応により製造することができる。

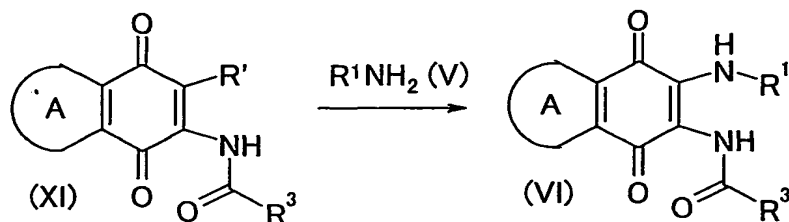
#### 合成法 2



(式中、B<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいピリジン環を示す。以下同様。)

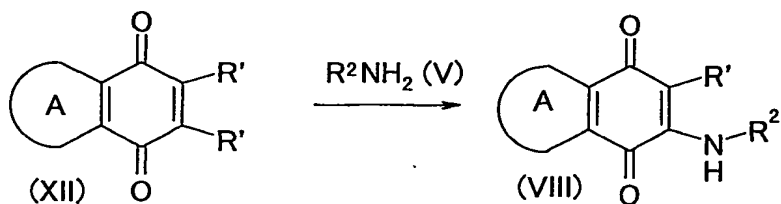
アミノメチルピリジン誘導体(X)は、ドイツ特許第 3726993 号公報 (1989)等に記載された方法に沿って、化合物(IX)の還元により製造することができる。

#### 合成法 3



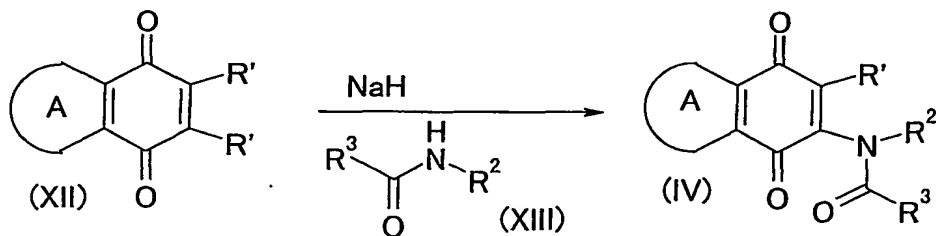
化合物 (VI) は、J. Med. Chem., 39(7), 1447-1451 (1996)等に記載された方法に沿って、化合物 (XI) のアミノ化により製造できる。

#### 合成法 4



化合物 (VIII) は、J. Het. Chem., 33(1), 113-117 (1996)、Syn. Comm., 27(12), 2143-2157 (1997)、Tetrahedron. Lett., 39(42), 7677-7678 (1998)等に記載された方法に沿って、化合物 (XII) のアミノ化により製造できる。

#### 合成法 5



化合物 (IV) は、化合物 (XII) のアミド化により製造できる。反応は、適当な不活性溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等）中、反応対応量の化合物 (XIII) を適当な無機塩基 (NaH等) 又は有機塩基 (NaOMe等) を使用して活性化した後、反応対応量又は過剰量の化合物 (XII) と常温乃至加温下にて反応させるのが有利である。

このようにして製造された本発明化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法により〔例えば、一般的な光学活性酸（酒

石酸等) とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等] 立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) 及び (II) は、良好な癌細胞増殖抑制作用を有し、しかも低毒性で安全域の広い抗癌剤として有用である。従って、本発明化合物は、癌、好ましくは全ての固形癌及びリンパ腫、特に、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌、膀胱癌、腎癌、胃癌などの腫瘍の増殖抑制作用を有し、これらの治療に有用である。殊に、癌細胞増殖阻害試験及びマウス担癌モデルを用いた *in vivo* 癌増殖阻害試験において、複数の癌種に対して既存抗癌剤を上回る良好な抗腫瘍活性を有しており、既存抗癌剤耐性を示す癌種の治療剤として期待される。

本発明化合物の効果は以下の試験によって確認された。

#### 試験例 1 癌細胞増殖阻害試験

(試験方法) 細胞培養: HeLaS3 細胞または A375 細胞は 10%FCS を加えた Dalbeco modified eagle medium (DMEM)(GIBCO)で培養した。

化合物評価: 子宮頸癌 HeLaS3 細胞またはメラノーマ A375 細胞を DMEM 中でゼラチンコート 96 穴プレート (IWAKI 社製) に播種し、一晚培養した。翌日、DMSO の最終濃度を 0.1% で同一にして、評価化合物の DMSO 溶液を種々の濃度で添加し、添加 48 時間後に Alamar Blue(Biosource)による呈色反応により細胞増殖を評価した。

(結果) 本発明の化合物 (I) 及び (II) は、癌細胞の増殖を良好に阻害し、その  $IC_{50}$  値は、 $1 \mu M$  以下であった。

また、本発明の化合物 (I) 及び (II) は、その他の癌細胞 (非小細胞肺癌 (EKVX、HOP-92、NCI-H358、A-549、NCI-H460)、乳癌 (MDA-MB-231、MCF7)、前立腺癌 (PC-3)、膀胱癌 (MLA PaCa-2)、大腸癌 (WiDr)、腎癌 (A-498)、胃癌 (MKN28)、膀胱癌 (UC-14) 及び繊維肉腫 (HT-1080)) に対しても同様に良好な細胞増殖阻害活性を有していた。

## 試験例 2 in vivo 癌増殖阻害試験

(試験方法) メラノーマである A375 細胞株の  $2 \times 10^6$  個を雄性 Balb/c ノードマウスの背側部皮下に移植した。評価化合物は、腫瘍容量が  $50 \sim 100 \text{mm}^3$  に達した時点から 2 週間 1 日 1 回静脈内投与した。また、対照群には生理食塩水を静脈内投与した。腫瘍径の測定にはノギスを用い、最終投与の翌日まで経時的に測定した。腫瘍容量は以下の計算式で算出した。

$$\text{腫瘍容量}(\text{mm}^3) = 1/2 \times [\text{短径}(\text{mm})]^2 \times \text{長径}(\text{mm})$$

(結果) 本試験において、本発明化合物 (I) 及び (I I) は良好に癌増殖を抑制し、例えば、実施例 4、37、118、121、148、154、180 及び 182 の化合物は、0.3 又は  $1 \text{mg/kg}$  の投与において、対照群に対して 50 % 以上の増殖抑制活性を示した。

本発明化合物は、その他の癌細胞 (前立腺癌 (PC-3) 又は非小細胞肺癌 (NCI-H358、A-549、NCI-H460)) を移植した動物モデルにおいても同様に良好な癌増殖抑制作用を示した。

## 試験例 3 マウス単回投与毒性試験

(試験方法) Balb/C マウスに、本発明化合物を静脈内投与にて単回投与し、2 週間の観察期間中での死亡例の有無を検討した。

(結果) 本発明の実施例 4、9、35、37、52、72、121、133、148、154、158、180、182、184、185、186、192 及び 197 の化合物はいずれも  $3 \text{mg/kg}$  単回投与において死亡例は無かった。一方、先行文献 Khim. Pharm. Zh., 32(6), 10-11 (1998) に開示された KP-1 及び KP-3 は  $3 \text{mg/kg}$  単回投与においてそれぞれ 2 例中全例が死亡した。よって、本発明化合物は先行文献化合物に比較して毒性が低いことが示された。

よって、本発明化合物 (I) 及び (I I) は、複数の癌種に対して良好な抗腫瘍活性を有し、しかも低毒性であることから、良好なプロファイルを有する癌の治療剤として有用であることが示された。

本発明の医薬組成物は、一般式 (I) 又は (II) で示された化合物の 1 種又は 2 種以上と、当分野において通常用いられている製薬学的に許容される担体 (薬剤用担体、賦形剤等) を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又は、静



注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

通常、経口投与の場合、1日の投与量は約0.001から50mg/kg、好ましくは0.01～30mg/kgが、静脈内投与される場合、1日の投与量は約0.0001から10mg/kg、好ましくは、約0.001から3mg/kgが、それぞれ適当であり、これを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に何等限定されるものではない。なお、本発明化合物の原料化合物の製造例を参考例に示す。

参考例 1 : 3-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.45g)のエタノール(50ml)溶液に、飽和アンモニア水(17ml)、ラネーニッケル(3.0g)を加え、一気圧の水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。水素 760ml 吸収後、触媒をろ去した。母液を濃縮し、黄色油状の 3-(アミノメチル)-2-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.61g)を得た。

参考例 2 : 2-クロロ-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]-1,4-ナフトキノン(33g)の無水酢酸(100ml)溶液に、濃硫酸数滴を加え、45℃にて1時間攪拌した。反応液にエタノール(100ml)を加え、過剰の無水酢酸をエステル化した。放冷後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルより結晶化させ、黄色粉末の N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(29g)を得た。

参考例 3 : N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)アセタミド(1.0g)のベンゼン(20ml)溶液に、2-メトキシエチルアミン(0.8ml)を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルより再結晶させ、赤色粉末の N-[3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミド(0.87g)を得た。

参考例 4 : 2,3-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソナフタレン(3.0g)のベンゼン(90ml)溶液に 2-(アミノメチル)ピラジン(3.2g)、ジイソプロピルエチルアミン(5.8ml)を加え、室温下にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ去し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)にて精製し、茶色粉末の 2-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-3-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]ナフタレン(0.23g)を得た。

参考例 5 : 2-クロロ-1,4-ジヒドロ-3-メチルアミノ-1,4-ジオキソナフタレン(2.2g)の 1,4-ジオキサソ(30ml)溶液に塩化 2-クロロアセチル(3.3ml)を加え、還流下にて 14

時間攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を留去した。残留物にエタノールを加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をエタノールから再結晶し、黄色粉末の 2-クロロ-N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-メチルアセタミド(2.6g)を得た。

参考例 6： 2-オキソピペリジン(1.0g)の DMF (20ml)溶液に NaH(440mg)を加え、室温にて 30 分間攪拌した。この溶液を 2,3-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソナフタレン(6.9g)の DMF (150ml)溶液に一気に加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を飽和アンモニア水にあけ、析出した固体をろ去し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーヘキサン 1:10 溶液にて溶出）にて精製し、茶色粉末の 2-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-3-(2-オキソピペリジノ)ナフタレン(0.49g)を得た。

参考例 7： 4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(2.4g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に 2-メトキシエチルアミン(1.6ml)を加え、室温にて 27 時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムにて溶出）にて精製し、黄色粉末の 4,7-ジヒドロ-5-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(1.5g)を得た。

参考例 8： 4,7-ジヒドロ-5-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(1.2g)の無水酢酸(20ml)溶液に濃硫酸 5 滴を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にメタノール(20ml)を徐々に加えた後、溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーヘキサン 1:1 溶液にて溶出）にて精製し、赤褐色油状の 5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g)を得た。

参考例 1 と同様にして、表 3 に示す参考例 9～11 の化合物を、参考例 2 と同様にして、表 4 に示す参考例 12 の化合物を、参考例 3 と同様にして、表 4 に示す参考例 13～15 の化合物を、参考例 5 と同様にして表 4 に示す参考例 16 の化合物をそれぞれ得た。

実施例 1 : N-[3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミド(0.5g)のエタノール(10ml)溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液(0.9ml)を加え、室温下にて 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をろ取、エタノールにて洗浄し、淡橙色粉末の 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール(0.58g)を得た。

実施例 2 : N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.5g)のベンゼン(15ml)溶液に、ベンジルアミン(0.5ml)を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させ、赤色粉末の N-(3-ベンジルアミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.51g)を得た。

実施例 3 : N-(2-メトキシエチル)-N-[3-(3-ピリジルメチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミド(0.95g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、80% 3-クロロ過安息香酸(0.6g)を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-飽和アンモニア水 10:1:0.1 溶液にて溶出）にて精製し、褐色アモルファス状固体の 3-[(3-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル}アミノ)メチル]ピリジン 1-オキシド(0.84g)を得た。

実施例 4 : 塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3-(4-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム-塩酸塩(1.1g)のエタノール(30ml)溶液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml)を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（フラクションA：酢酸エチル-ヘキサン 1:1 溶液にて溶出、フラクションB：酢酸エチルにて溶出）にて精製した。フラクションAを、ジエチルエーテルより結晶化させ、赤色粉末の N-[3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-

1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-(4-ピリジルメチル)アセタミド(0.2g)を得た。なお、フラクションBを、酢酸エチルより結晶化させ、黄色粉末(0.31g)を得たが、これは後記実施例37記載のN-(2-メトキシエチル)-N-[3-(4-ピリジルメチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミドと同一化合物であった。

実施例5： N-メチル-N-{3-[2-(メチルスルフィニル)エチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル}アセタミド(0.52g)のジクロロメタン(10ml)溶液に、80% 3-クロロ過安息香酸(0.78g)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 50:1 溶液にて溶出)にて精製し、橙色アモルファス状固体のN-メチル-N-{3-[2-(メチルスルフォニル)エチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル}アセタミド(0.39g)を得た。

実施例6： N-[3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセタミド(0.4g)をエタノール(3ml)に懸濁させた後、4M塩化水素/酢酸エチル溶液(3ml)を加え、45℃にて1時間攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取、酢酸エチルにて洗浄した。得られた固体をエタノール-酢酸エチルから再結晶し、無色粉末の塩化 1-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(0.28g)を得た。

実施例7： 1-イソプロピル-2-メチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール(0.8g)のアセトニトリル(20ml)溶液に、臭化ベンジル(1.9ml)を加え、還流下にて6時間攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取、酢酸エチルにて洗浄した。得られた固体をメタノールから再結晶し、黄色粉末の臭化 1-ベンジル-3-イソプロピル-2-メチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(0.47g)を得た。

実施例8： 実施例6と同様の方法にて、N-(2-メトキシエチル)-N-{3-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル}アセタミド(0.49g)より、茶色粉末の塩化 1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)メチル-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(0.39g)を得た。

実施例 9 : N-{3-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.8g)のエタノール(10ml)溶液に 4 M塩化水素/酢酸エチル溶液(10ml)を加え、室温にて 1 日間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をろ取、酢酸エチルで洗浄し、薄黄色粉末の塩化 1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(0.82g)を得た。

実施例 10 : 2-クロロ-N-[1,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセタミド(0.5g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に 2 Mジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液(3.0ml)を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエタノールから結晶化し、褐色粉末の N-[1,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチル-2-(ジメチルアミノ)アセタミド(0.19g)を得た。

実施例 11 : 5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に 2-メトキシエチルアミン(0.15ml)を加え、室温にて 6.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 50:1 溶液にて溶出) にて精製し、赤紫色油状の 5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-6-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g)を得た。

実施例 12 : 3-[[3-(N-アセチル-N-メチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アミノ}プロピオナミド(0.32g)のメタノール(30ml)懸濁液に 4 M塩化水素/酢酸エチル溶液(2.5ml)を加え、室温にて 16 時間攪拌した。放冷後、溶媒を留去し、残留物をエタノール中で加熱攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取、エタノールで洗浄し、無色粉末の塩化 1-(2-カルボキシエチル)-4,9-ジヒドロ-2,3-ジメチル-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(0.15g)を得た。

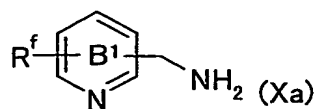
上記の実施例 1～9 と同様にして、後記表 6～20 に記載の実施例化合物を得た。

後記表 3～5 に参考例化合物の、並びに表 6～20 に実施例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。また、表 21～27 に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施

例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造される。

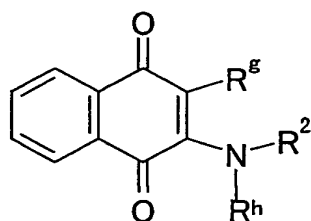
表中の略号は、Ref:参考例; Ex:実施例; Co:化合物番号; Sal:塩; Sy:製造法(数字は前記実施例の番号を示し、当該化合物をこの前記実施例と同様の方法により製造した事を示す。); -:存在せず; Dat:物理化学的性状(F:FAB-MS(M)<sup>+</sup>; F':FAB-MS(M)<sup>-</sup>; F+:FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>; F-:FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>; E:EI-MS(M)<sup>+</sup>; N1:<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)の特徴的ピーク  $\delta$  ppm); i-Pr:イソプロピル; c-Pr:シクロプロピル; Ad:1-アダマンチル; Ac:アセチル; Bn:ベンジル; Pipe:ピペリジノ; Morp:モルホリノ; Py2:2-ピリジル; Py3:3-ピリジル; Py4:4-ピリジル; Th:2-チエニル; Fu:2-フリル; Thf:2-テトラヒドロフラニル; Pyr:2-ピラジニル; 5-MePyr:5-メチルピラジン-2-イル; Pym:4-ピリミジニル; Qu:3-キノリル; Dio:4-ベンゾジオキソリル; Im:4-イミダゾリル; Bim:2-ベンゾイミダゾリル; 及び In:2-インドリルをそれぞれ示す。なお、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば、3,4-Cl : 3位と4位にそれぞれ-C1が置換することを示す。

表 3



Ref	B <sup>1</sup>	-R <sup>f</sup>	Dat	Ref	B <sup>1</sup>	-R <sup>f</sup>	Dat
1	Py3	2-NMe <sub>2</sub>	F+: 152	10	Py4	2-NMe <sub>2</sub>	F+: 152
9	Py3	6-NMe <sub>2</sub>	F+: 152	11	Py3	2-OMe	E: 138

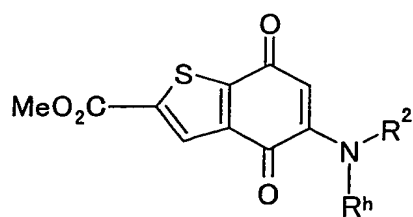
表 4



(IVa) or (VIa) or (VIIIa)

Ref	-R <sup>g</sup>	-R <sup>h</sup>	R <sup>2</sup>	Dat
2	-Cl	-Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	N1: 1.88(3H,s), 2.99(3H,s), 3.3-3.9(4H,m), 7.9-8.2(4H,m)
3	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Ac	-H	F+: 289
4	-Cl	-H	-CH <sub>2</sub> Pyr	F': 299
5	-Cl	-COCH <sub>2</sub> Cl	-Me	F: 298
6	-Cl	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		F+: 290
12	-Cl	-Ac	-CH <sub>2</sub> Pyr	F': 341
13	-NH-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Ac	-H	F+: 322
14	-NH-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Ac	-H	F+: 322
15	-NH-CH <sub>2</sub> (Pyr)	-Ac	-H	F+: 323
16	-Cl	-COCH <sub>2</sub> OMe	-Me	F+: 294

表 5



(IVb) or (VIIIb)

Ref	R <sup>h</sup>	R <sup>2</sup>	Dat
7	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 296
8	-Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 338



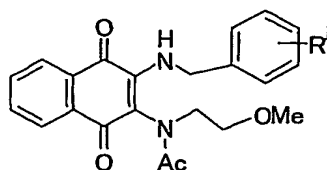
表 6



(IIIa)

Ex.	-R <sup>1</sup>	Dat	Ex.	-R <sup>1</sup>	Dat
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 271	14	-CH <sub>2</sub> (Py4)	F+: 304
13	-CH <sub>2</sub> (Py3)	F+: 304	15	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	F+: 305

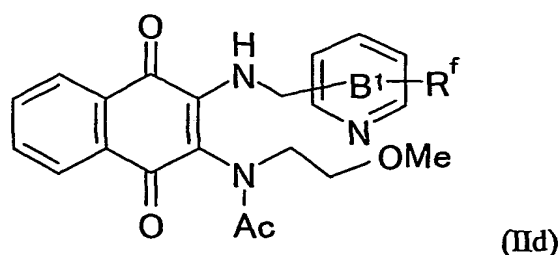
表 7



(IIc)

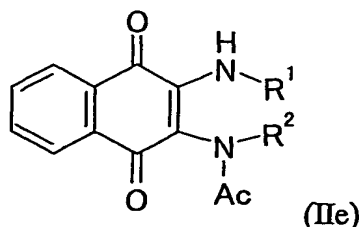
Ex	-R <sup>i</sup>	Sy	Dat
2	-H	-	F+: 379 N1: 1.34(3H,br), 3.06(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.5-4.8(2H,m), 7.2-7.4(5H,m), 7.77(1H,dt), 7.85(1H,dt), 7.93(1H,br), 7.98(1H,d), 8.03(1H,d)
16	2-Cl	2	F+: 413
17	3-Cl	2	F+: 413
18	4-Cl	2	F+: 413 N1: 1.39(3H,br), 3.06(3H,s), 3.1-3.4(2H,m), 3.4-3.5(1H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.5-4.8(2H,m), 7.27(2H,d), 7.38(2H,d), 7.7-8.1(4H,m)
19	3,4-Cl	2	F: 447
20	2-OMe	2	F+: 409
21	3-OMe	2	F+: 409
22	4-OMe	2	F+: 409
23	4-Ph	2	F+: 455
24	2-CN	2	F+: 404
25	3-CN	2	F+: 404
26	4-CN	2	F+: 404
27	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	F+: 458
28	4-CF <sub>3</sub>	2	F+: 447
29	4-F	2	F+: 397 N1: 1.40(3H,br), 3.06(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.79(1H,br), 4.5-4.8(2H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.7-8.2(4H,m)
30	4-Br	2	F+: 457, 459
31	3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	F+: 408
32	4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	F: 407
33	3-NO <sub>2</sub>	2	F+: 424
34	4-NO <sub>2</sub>	2	F+: 424 N1: 1.39(3H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.54(2H,d), 7.7-8.2(5H,m), 8.19(2H,d)

表 8



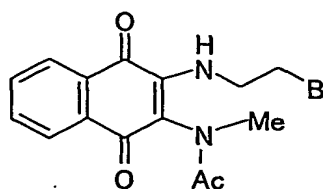
Ex	B <sup>1</sup>	-R <sup>f</sup>	Sy	Dat
3	Py3	1-oxide	-	F+: 396
35	Py3	-H	2	F+: 380 N1: 1.40(3H,s), 3.06(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.6-4.8(2H,m), 7.34(1H,dd), 7.6-8.1(6H,m), 8.4-8.5(2H,m)
36	Py2	-H	2	F+: 380 N1: 1.62(3H,s), 3.06(3H,s), 3.2-3.9(4H,m), 4.5-5.0(4H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.7-8.2(6H,m), 8.54(1H,d)
37	Py4	-H	2	F+: 380 N1: 1.38(1H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.6-4.8(2H,m), 7.26(2H,d), 7.77(1H,dt), 7.85(1H,dt), 7.95(1H,d), 8.01(1H,d), 8.48(2H,d)
38	Py3	2-Cl	2	F+: 414 N1: 1.49(3H,s), 3.07(3H,s), 3.1-3.4(2H,m), 3.4-3.6(1H,m), 3.6-3.8(1H,m), 4.6-4.9(2H,m), 7.3-7.5(1H,m), 7.7-8.2(6H,m)
39	Py3	6-Cl	2	F+: 414 N1: 1.47(3H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.6-4.0(1H,m), 4.6-4.9(2H,m), 7.48(1H,d), 7.6-8.1(6H,m), 8.34(1H,d)
40	Py3	2-OMe	2	F+: 410
41	Py3	6-OMe	2	F+: 410 N1: 1.49(3H,s), 3.07(3H,s), 3.1-3.5(3H,m), 3.6-3.9(4H,m), 4.5-4.8(2H,m), 6.79(1H,d), 7.5-7.7(1H,m), 7.7-8.2(5H,m)
42	Py3	2-NMe <sub>2</sub>	2	F+: 423
43	Py3	6-NMe <sub>2</sub>	2	F+: 423
44	Py3	5-Me	2	F+: 394
45	Py3	6-Me	2	F: 393
46	Py3	6-CF <sub>3</sub>	2	F+: 448
47	Py4	2-Cl	2	F+: 414 N1: 1.48(3H,br), 3.09(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.5-5.0(2H,m), 7.33(1H,d), 7.45(1H,s), 7.6-8.2(5H,m), 8.34(1H,d)
48	Py4	2-NMe <sub>2</sub>	2	F+: 423
49	Py4	2-OMe	2	F+: 410

表 9



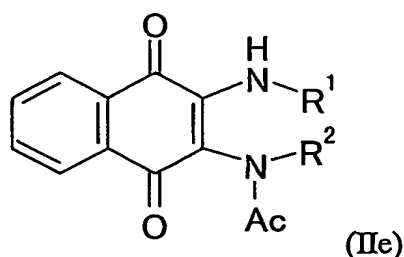
Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Sy	Dat
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-	F+: 380 N1: 1.19(3H,s), 3.26(3H,s), 3.47(4H,br), 4.27(1H,d), 4.81(1H,d), 7.10(1H,br), 7.35(2H,d), 7.74(1H,dt), 7.82(1H,dt), 7.92(1H,d), 7.98(1H,d), 8.41(2H,d)
50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	N1: 1.83(3H,s), 3.0-3.8(14H,m), 6.9-7.1(1H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Bn	2	N1: 1.88(3H,s), 3.23(3H,s), 3.3-3.5(4H,m), 4.4-4.7(2H,m), 6.91(1H,br), 7.1-7.4(5H,m), 7.6-8.1(4H,m)
52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Py3)	4	F+: 380 N1: 1.87(3H,s), 3.25(3H,s), 3.4-3.6(4H,m), 4.31(1H,d), 4.81(1H,d), 7.08(1H,br), 7.23(1H,dd), 7.6-7.8(2H,m), 7.81(1H,t), 7.88(1H,d), 7.98(1H,d), 8.37(1H,d), 8.45(1H,s)
53	-Bn	-Bn	2	F+: 411
54	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Bn	2	F+: 412
55	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Bn	2	F+: 412
56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 393
57	-CH <sub>2</sub> Th	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 387
58	-CH <sub>2</sub> Fu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 369
59	-CH <sub>2</sub> Pyr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 381 N1: 1.60(3H,s), 3.07(3H,s), 3.2-3.8(4H,m), 4.5-5.3(2H,m), 7.5-8.2(5H,m), 8.5-8.8(3H,m)
60	-CH <sub>2</sub> Qu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 430
61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py2)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 394
62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	E: 393
63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 394
64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ln	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 432
65	-CH <sub>2</sub> Dio	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 423
66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> lm	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 397
67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> lm	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 383
68	-CH <sub>2</sub> Bim	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 419
69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 376
70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 374
71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 420

表 1 0



Ex	-B	Sy	Dat
5	-SO <sub>2</sub> Me	-	F+: 351
72	-OMe	2	F+: 303 N1: 1.83(3H,s), 2.92(3H,s), 3.29(3H,s), 3.4-3.7(4H,m), 7.1 1(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
73	-OPh	2	N1: 1.83(3H,s), 2.93(3H,s), 3.6-3.9(2H,m), 4.21(2H,t), 6.8- 7.1(3H,m), 7.2-7.5(3H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
74	-OBn	2	N1: 2.89(3H,s), 3.90(2H,t), 4.19(3H,s), 4.45(2H,s), 4.89(2 H,t), 7.1-7.5(5H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
75	-NMe <sub>2</sub>	2	F+: 316 N1: 1.83(3H,s), 2.18(6H,s), 2.4-2.6(2H,m), 2.94(3H,s), 3.2 -3.5(2H,m), 7.14(1H,t), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
76	-OEt	2	F+: 317 N1: 1.10(3H,t), 1.82(3H,s), 2.92(3H,s), 3.3-3.7(6H,m), 7.0 9(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
77	-OPr	2	F+: 331 N1: 0.85(3H,t), 1.4-1.6(2H,m), 1.83(3H,s), 2.92(3H,s), 3.3 7(2H,t), 3.4-3.7(4H,m), 7.08(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8. 1(2H,m)
78	-O(i-Pr)	2	F+: 331 N1: 1.07(6H,d), 1.82(3H,s), 2.92(3H,s), 3.4-3.7(5H,m), 7.0 8(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
79	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	F+: 332
80	-OCH <sub>2</sub> (Py3)	2	F+: 413 N1: 1.79(3H,s), 2.90(3H,s), 3.5-3.8(4H,m), 4.55(2H,s), 7.1 -7.3(1H,m), 7.2-7.5(1H,m), 7.7-7.9(3H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.4-8.6(2H,m)
81	-SMe	2	F+: 319
82	-NEt <sub>2</sub>	2	F+: 344
83	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	2	F+: 372
84	-Pipe	2	F+: 356
85	-Morp	2	F+: 358
86	-NHAc	2	F+: 330 N1: 1.81(6H,s), 2.90(3H,s), 3.2-3.7(4H,m), 7.36(1H,br), 7. 7-8.2(5H,m)
87	-OCONHPh	2	F+: 408
88	-CONH <sub>2</sub>	2	F+: 316
89	-CN	2	F+: 298
90	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 347

表 1 1

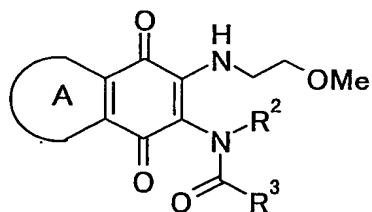


Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Sy	Dat
91	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	-Me	2	N1: 1.7-2.0(5H,m), 2.92(3H,s), 3.25(3H,s), 3.3-3.6(4H,m), 7.2-7.5(1H,m), 7.6-8.2(4H,m)
92	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	-Me	2	F+: 330
93	-CH <sub>2</sub> (Py2)	-Me	2	F+: 336 N1: 1.5-2.2(3H,m), 2.7-3.0(3H,m), 4.5-5.0(2H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.6-8.3(6H,m), 8.4-8.7(1H,m)
94	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Me	2	F+: 336
95	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Me	2	F+: 336
96	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-Me	2	F+: 327
97	-CH <sub>2</sub> Thf	-Me	2	F+: 329
98	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-Me	2	F+: 302
99	-CH <sub>2</sub> CN	-Me	2	F+: 284
100		-Me	2	F+: 418
101		-Me	2	F': 399
102		-Me	2	F+: 357
103	-CH(Me)Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 375
104	-CH <sub>2</sub> Pym	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 381 N1: 1.61(3H,s), 3.08(3H,s), 3.2-3.9(4H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.4-7.6(1H,m), 7.7-8.1(5H,m), 8.75(1H,d), 9.12(1H,d)
105	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> Pyr	2	F+: 381 N1: 1.88(3H,s), 3.26(3H,s), 3.4-3.9(4H,m), 4.3-5.3(2H,m), 7.6-8.1(5H,m), 8.3-8.6(2H,m), 8.79(1H,d)
106	-CH <sub>2</sub> (5-MePyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 395 N1: 1.61(3H,s), 2.47(3H,s), 3.07(3H,s), 3.2-3.8(4H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.7-8.1(5H,m), 8.4-8.6(2H,m)

表 1 2

Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Sy	Dat
107	-CH <sub>2</sub> Pyr	-CH <sub>2</sub> Pyr	2	F+: 415 N1: 1.72(3H,s), 4.3-5.3(4H,m), 7.6-8.1(4H,m), 8.2-8.7(5H,m), 8.69(1H,s), 8.79(1H,s)
108	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-CH <sub>2</sub> Pyr	2	F+: 414 N1: 1.58(3H,br), 4.2-5.1(4H,m), 7.29(2H,d), 7.6-8.1(4H,m), 8.28(1H,s), 8.3-8.7(4H,m), 8.78(1H,d)
109	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F+: 541
110	-CH <sub>2</sub> Ad	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F: 437
111	-CH <sub>2</sub> CHPh <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F: 469
112	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F: 391 N1: 1.84(3H,s), 3.0-3.9(18H,m), 6.9-7.2(1H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
113	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F: 435
114	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(4-BnO-Ph)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	F: 515

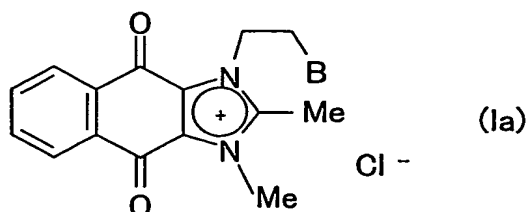
表 1 3



(IIg)

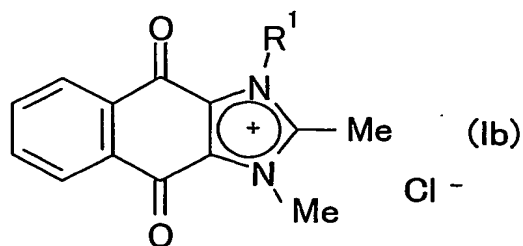
Ex	A	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Sy	Dat
10		-Me	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	-	F+: 346
11		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	-	F+: 411
115		-Me	-CH <sub>2</sub> Cl	2	F+: 337
116		-Me	-CH <sub>2</sub> OMe	2	F+ 333
117		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	F+: 329

表 1 4



Ex	-B	Sal	Sy	Dat
6	-OH	-	-	F-: 270 N1: 2.90(3H,s), 3.8(2H,br), 4.17(3H,s), 4.74(2H,t), 7.9-8.2(4H,m)
118	-OMe	-	6	F: 285 N1: 2.89(3H,s), 3.25(3H,s), 3.77(2H,t), 4.20(3H,s), 4.8-5.0(2H,m), 7.9-8.3(4H,m)
119	-OPh	-	6	F-: 346 N1: 3.01(3H,s), 4.21(3H,s), 4.43(2H,t), 5.13(2H,t), 6.8-7.0(3H,m), 7.2-7.4(2H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
120	-OBn	-	6	F-: 360 N1: 2.89(3H,s), 3.90(2H,t), 4.19(3H,s), 4.45(2H,s), 4.89(2H,t), 7.1-7.5(5H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
121	-NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 298 N1: 2.8-3.0(6H,m), 3.02(3H,s), 3.5-3.8(2H,m), 4.16(3H,s), 5.0-5.2(2H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 11.2-11.5(1H,br)
122	-OEt	-	6	F: 299 N1: 1.06(3H,t), 2.89(3H,s), 3.44(2H,q), 3.80(2H,t), 4.20(3H,s), 4.86(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
123	-OPr	-	6	F: 313 N1: 0.80(3H,t), 1.3-1.6(2H,m), 2.90(3H,s), 3.35(2H,t), 3.80(2H,t), 4.20(3H,s), 4.87(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
124	-O(i-Pr)	-	6	F: 313 N1: 1.02(6H,d), 2.89(3H,s), 3.4-3.7(1H,m), 3.79(2H,t), 4.21(3H,s), 4.83(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
125	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl	6	F: 314
126	-OCH <sub>2</sub> (Py3)	HCl	6	F: 362 N1: 2.90(3H,s), 3.98(2H,t), 4.21(3H,s), 4.68(2H,s), 4.95(2H,t), 7.8-8.1(3H,m), 8.1-8.4(3H,m), 8.6-8.9(2H,m)
127	-SMe	-	6	F: 301
128	-SO <sub>2</sub> Me	-	6	F: 333
129	-NEt <sub>2</sub>	HCl	6	E: 326
130	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	HCl	6	E: 354
131	-Pipe	HCl	6	E: 338
132	-Morp	HCl	6	E: 340

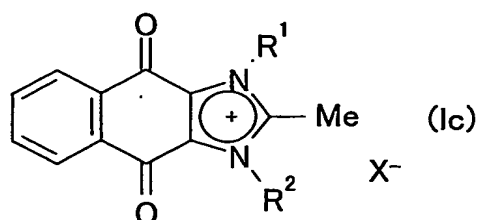
表 1 5



Ex	-R <sup>1</sup>	Sal	Sy	Dat
133	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHAc	-	6	F: 312 N1: 1.76(3H,s), 2.86(3H,s), 3.4-3.7(2H,m), 4.18(3H,s), 4.69(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.34(1H,t)
134	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCONHPh	-	6	F: 390
135	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	-	6	F: 299 N1: 2.0-2.2(2H,m), 2.88(3H,s), 3.24(3H,s), 3.42(2H,t), 4.18(3H,s), 4.69(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
136	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 312
137	-CH <sub>2</sub> (Py2)	HCl	6	F: 318 N1: 2.96(3H,s), 4.25(3H,s), 6.14(2H,s), 7.3-7.6(1H,m), 7.72(1H,d), 7.8-8.3(5H,m), 8.53(1H,d)
138	-CH <sub>2</sub> (Py3)	HCl	6	F: 318
139	-CH <sub>2</sub> (Py4)	HCl	6	F: 318
140	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	6	F: 309
141	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-	6	F: 298
142	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	-	6	F: 280
143	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-	6	F: 329
144	-CH <sub>2</sub> Thf	-	6	F: 311
145	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-	6	F: 284
146	-CH <sub>2</sub> CN	-	6	F: 266

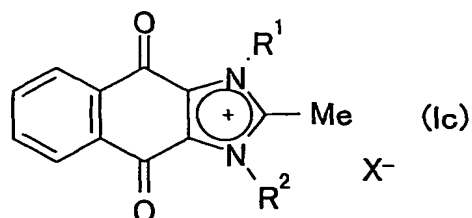


表 1 6



Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	X	Sal	Sy	Dat
7	-Bn	-i-Pr	Br	-	-	F: 345 N1: 1.67(6H,d), 2.95(3H,s), 5.44(1H,br), 6.01(2H,s), 7.3-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
147	-Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Cl	-	6	F: 346 N1: 2.88(3H,s), 3.86(2H,t), 4.75(2H,t), 6.02(2H,s), 7.3-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
148	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 328 N1: 2.89(3H,s), 3.24(6H,s), 3.78(4H,t), 4.87(4H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
149	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Bn	Cl	HCl	6	F: 394
150	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Bn	Cl	HCl	6	F: 394
151	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 375
152	-CH <sub>2</sub> Th	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 367
153	-CH <sub>2</sub> Fu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 351
154	-CH <sub>2</sub> Pyr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 363 N1: 2.8-3.2(6H,m), 3.84(2H,t), 4.92(2H,t), 6.19(2H,s), 7.8-8.0(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.52(1H,dd), 8.62(1H,d), 8.92(1H,d)
155	-CH <sub>2</sub> Qu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 412
156	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py2)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 376
157	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 376
158	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 376
159	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> In	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 414
160	-CH <sub>2</sub> Dio	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 405
161	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Im	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 379 N1: 2.3-2.6(2H,m), 2.98(3H,s), 3.27(3H,s), 3.79(2H,t), 4.45(2H,t), 4.76(2H,t), 4.86(2H,t), 7.73(1H,d), 7.95(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 9.40(1H,s), 15.14(1H,br)
162	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Im	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 365 N1: 2.71(3H,s), 3.26(3H,s), 3.34(2H,t), 3.79(2H,t), 4.81(2H,t), 5.00(2H,t), 7.50(1H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 9.04(1H,s), 14.76(1H,br), 15.49(1H,br)
163	-CH <sub>2</sub> Bim	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 401

表 1 7



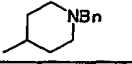
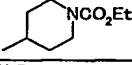
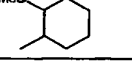
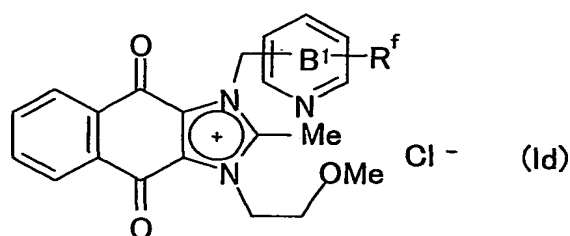
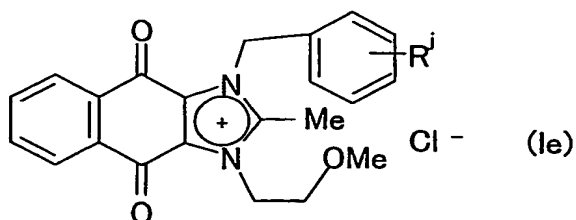
Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	X	Sal	Sy	Dat
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-Me	Cl	-	-	F+: 299
164	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 358
165	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 356
166	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	6	F: 402
167	-CH(Me)Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 375
168	-CH <sub>2</sub> (5-MePyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 377 N1: 2.99(3H,s), 3.27(3H,s), 3.82(2H,t), 4.92(2H,t), 6.13(2H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.4-8.5(1H,m), 8.7-8.9(1H,m)
169	-CH <sub>2</sub> Pyr	-CH <sub>2</sub> Pyr	Cl	-	6	F: 397 N1: 3.09(3H,br), 6.24(4H,br), 7.7-8.3(4H,m), 8.5-8.8(4H,m), 9.00(2H,d)
170	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-CH <sub>2</sub> Pyr.	Cl	-	6	F: 396 N1: 2.96(3H,s), 6.11(2H,s), 6.20(2H,s), 7.3-7.5(2H,m), 7.8-8.1(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.5-8.8(4H,m), 9.01(1H,d)
171		-Me	Cl	HCl	6	F: 400
172		-Me	Cl	-	6	F: 382
173		-Me	Cl	-	6	F: 339
174	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 523
175	-CH <sub>2</sub> Ad	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 421
176	-CH <sub>2</sub> CHPh <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 451
177	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 373 N1: 2.91(3H,s), 3.15(3H,s), 3.24(3H,s), 3.3-3.4(2H,m), 3.4-3.6(2H,m), 3.79(2H,t), 3.87(2H,t), 4.7-5.0(4H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
178	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 417
179	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(4-BnO-Ph)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	6	F: 497

表 18



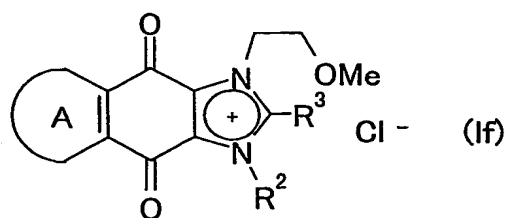
Ex	B <sup>1</sup>	-R <sup>f</sup>	Sal	Sy	Dat
8	Py3	2-OH	-	-	F: 378
9	Py3	6-Cl	-	-	F: 396 N1: 2.91(3H,s), 3.25(3H,s), 3.79(2H,t), 4.86(2H,t), 6.05(2H,s), 7.59(1H,d), 7.87(1H,dd), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.45(1H,d)
180	Py3	H	HCl	6	F: 362 N1: 2.93(3H,s), 3.26(3H,s), 3.80(2H,t), 4.88(2H,t), 6.16(2H,s), 7.8-8.3(6H,m), 8.7-8.9(2H,m)
181	Py2	H	HCl	6	F: 362 N1: 2.98(3H,s), 3.28(3H,s), 3.84(2H,t), 4.93(2H,t), 6.17(2H,s), 7.3-7.6(1H,m), 7.71(1H,d), 7.8-8.4(5H,m), 8.52(1H,d)
182	Py4	H	HCl	6	F: 362 N1: 2.92(3H,s), 3.28(3H,s), 3.83(2H,t), 4.92(2H,t), 6.35(2H,s), 7.9-8.3(6H,m), 8.98(2H,d)
183	Py3	1-oxide	HCl	6	F: 378
184	Py3	2-Cl	HCl	6	F: 396 N1: 2.92(3H,s), 3.28(3H,s), 3.84(2H,t), 4.93(2H,t), 6.03(2H,s), 7.3-7.6(2H,m), 7.9-8.0(2H,m), 8.0-8.3(2H,m), 8.42(1H,dd)
185	Py4	2-OH	-	8	F: 378 N1: 2.84(3H,s), 3.26(3H,s), 3.81(2H,t), 4.88(2H,t), 5.84(2H,s), 5.96(1H,s), 6.22(1H,dd), 7.44(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
186	Py3	6-OMe	HCl	6	F: 392 N1: 2.92(3H,s), 3.24(3H,s), 3.7-4.0(5H,m), 4.6-5.5(2H,m), 5.97(2H,s), 6.87(1H,d), 7.75(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.4(3H,m)
187	Py3	2-NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 405
188	Py3	6-NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 405
189	Py3	5-Me	HCl	6	F: 376
190	Py3	6-Me	HCl	6	F: 376
191	Py3	6-CF <sub>3</sub>	HCl	6	F: 430
192	Py4	2-Cl	HCl	6	F: 396 N1: 2.87(3H,s), 3.27(3H,s), 3.81(2H,t), 4.90(2H,t), 6.09(2H,s), 7.3-7.5(3H,m), 7.8-8.4(4H,m), 8.45(1H,d)
193	Py4	2-NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 405

表 1 9



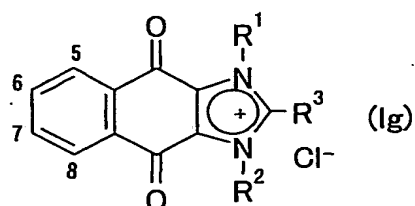
Ex	-R <sup>j</sup>	Sal	Sy	Dat
194	H	-	6	F: 361 N1: 2.85(3H,s), 3.24(3H,s), 3.80(2H,t), 4.88(2H,t), 6.05(3H,s), 7.2-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
195	2-Cl	-	6	F: 395
196	3-Cl	-	6	F: 395
197	4-Cl	-	6	F: 395 N1: 2.85(3H,s), 3.24(3H,s), 3.79(2H,t), 4.86(2H,t), 6.02(2H,s), 7.34(2H,d), 7.48(2H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
198	3,4-Cl	-	6	F+: 431
199	2-OMe	-	6	F: 391
200	3-OMe	-	6	F: 391
201	4-OMe	-	6	F: 391
202	4-Ph	-	6	F: 437
203	3-CN	-	6	F: 386
204	4-CN	-	6	F: 386
205	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	6	F: 440
206	4-CF <sub>3</sub>	-	6	F: 429
207	4-F	-	6	F: 379 N1: 2.87(3H,s), 3.24(3H,s), 3.79(2H,t), 4.87(2H,t), 6.03(2H,s), 7.1-7.6(4H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
208	4-Br	-	6	F: 439, 441
209	3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl	6	F: 390
210	4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl	6	F: 390
211	3-NO <sub>2</sub>	-	6	F: 406
212	4-NO <sub>2</sub>	-	6	F: 406 N1: 2.87(3H,s), 3.26(3H,s), 3.81(2H,t), 4.89(2H,t), 6.18(2H,s), 7.61(2H,d), 7.9-8.4(6H,m)

表 2 0



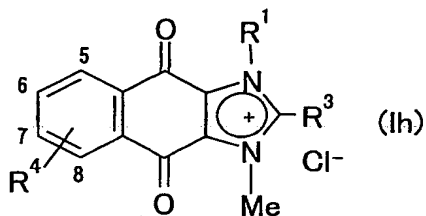
Ex	A	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Sal	Sy	Dat
213		-Me	-CH <sub>2</sub> OMe	-	6	F: 315
214		-Me	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	HCl	6	F: 328
215		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-	6	F: 311
216		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	-	6	F: 374 N1: 2.90(3H,s), 3.72(2H,t), 3.77(2H,t), 4.81(2H,t), 4. 87(2H,t), 8.1-8.5(3H,m)
217		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	HCl	6	F: 330
218		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	-	6	F: 393

表 2 1



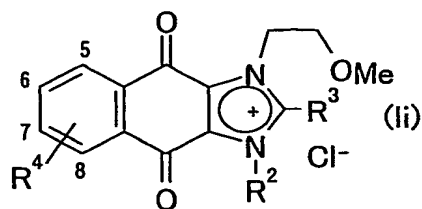
Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	-CH <sub>2</sub> CH=CH CH <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Bn) <sub>2</sub>	Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) COPh	Me
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH(Ph)CO <sub>2</sub> Et	Me	19	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	Me
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	Me
4	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	Me	21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> COPh	Me
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Me	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Me
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO(Pyr)	Me	23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OAc	Me
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Me	24	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ac	Me
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	Me	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Bn	Me
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me	26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	Me
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(Py4)	Me	27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHOMe	Me
11	-CH <sub>2</sub> C≡C CH <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCONH <sub>2</sub>	Me	28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	29	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SOMe	Me
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	CF <sub>3</sub>	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	c-Pr
14	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H	31	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O (c-Pr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Morp)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -		34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -	

表 2 2



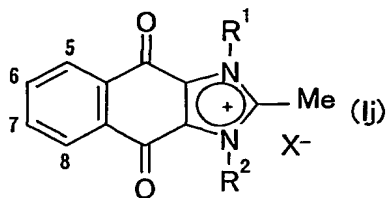
Co	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
35	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	7-CF <sub>3</sub>	37	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	H	6-NMe <sub>2</sub>
36	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	5-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-NO <sub>2</sub>

表 2 3



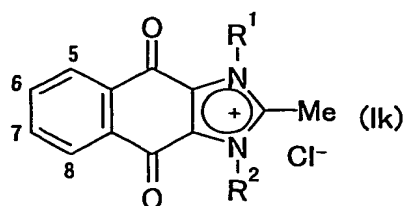
Co	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Co	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
39	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	5-F	57	-CH <sub>2</sub> (Py4)	i-Pr	5-OMe
40	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	6-F	58	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	6-OMe
41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	7-F	59	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	7-OMe
42	-CH <sub>2</sub> (Py3)	H	8-F	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	8-OMe
43	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	8-CN	61	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	5-CN
44	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	5-CF <sub>3</sub>	62	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Et	6-CN
45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Et	6-CF <sub>3</sub>	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	7-CN
46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5,8-OH	64	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	8-CF <sub>3</sub>
47	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	8-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-CH <sub>2</sub> N(Me)Bn
48	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	7-Me	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H	6-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
49	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	8-Me	67	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	7-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	7-NMe <sub>2</sub>	68	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	6-Me,7-F
51	-CH <sub>2</sub> (Py4)	Me	8-NMe <sub>2</sub>	69	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	5-NMe <sub>2</sub>
52	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	6,7-diMe	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5,8-OMe
53	-CH <sub>2</sub> (Py4)	H	6-NO <sub>2</sub>	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-CH <sub>2</sub> N(Me)COPh
54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-Me	72	-CH <sub>2</sub> (Py3)	Me	7-NO <sub>2</sub>
55	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	i-Pr	6-Me	73	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	Me	8-NO <sub>2</sub>
56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	5-CH <sub>2</sub> (Morp)

表 2 4



Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
75	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Br	81	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
76	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Br	82	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
77	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	AcO	83	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
78	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	AcO	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
79	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	PhSO <sub>3</sub>	85	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	I
80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	PhSO <sub>3</sub>	86	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	I

表 2 5



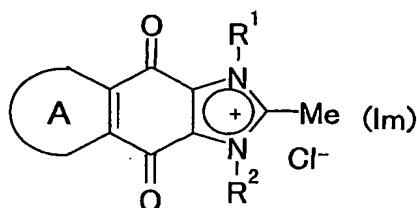
Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
87	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> CO-	104	-CH <sub>2</sub> CO-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
88	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	105	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
89	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	106	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
90	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	107	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
91	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	108	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-
92	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	109	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
93	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	110	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
94	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	111	-CH <sub>2</sub> -	Me
95	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	112	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
96	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	113	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
97	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	114	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
98	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-	115	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
99	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	116	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
100	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	117	Me	-CH <sub>2</sub> -
101	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	118	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -
102	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> -	119	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
103	Me	-CH <sub>2</sub> -	120	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe



表 2 6

Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
121		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	126	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
122	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		127	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
123	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		128	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
124	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		129	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
125	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		130		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe

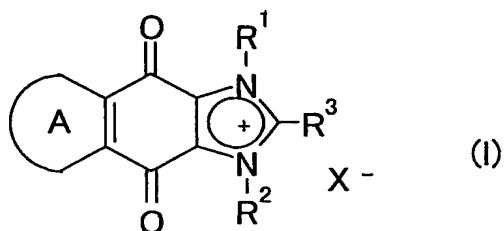
表 2 7



Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
131	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		138	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
132	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		139	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
133	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		140	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Pyr)	
134	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		141	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
135	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		142	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
136	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		143	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	
137	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		144	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Py4)	

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示される縮合イミダゾリウム誘導体。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^2$  : 同一又は異なって、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)、－ *R in D*、－低級アルキル、－低級アルケニル又は－低級アルキニル、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、－ (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)、－ (1以上の置換基を有するシクロアルキル) 又は－ (1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、

B群: － $OR^a$ 、－ $SR^a$ 、－プロドラッグ化されたOH、－O－低級アルキレン－ $OR^a$ 、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－ $OR^a$ 、－O－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－O－低級アルキレン－ $NR^c$ －低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－OCO－ $NR^aR^b$ 、－ $SOR^a$ 、－ $SO_2R^a$ 、－ $SO_2NR^aR^b$ 、－ $NR^a$ － $SO_2R^b$ 、－ $CO_2H$ 、－ $NR^aR^b$ 、－ $NR^c$ －低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－N (－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ )<sub>2</sub>、－*R in D*、－ $NO_2$ 、－CN、－ハロゲン、－ $CO_2R^a$ 、－ $COO^-$ 、－CON $R^aR^b$ 、－CON $R^a$ －O－ $R^b$ 、－ $NR^a$ －COR $R^b$ 、－ $NR^a$ －CO－ $NR^bR^c$ 、－OCOR $R^a$  及び－CO－ $R^a$ 、

$R^a$ 、 $R^b$  及び  $R^c$  : 同一又は異なって、－H、－低級アルキル、－低級アルキレン－*R in D*、又は－*R in D*、

*R in D* : － (1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、－ (1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、－ (1以上の置換基を有してい

てもよいシクロアルケニル)、－(1以上の置換基を有していてもよいアリール)又は－(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

$R^3$  :  $-H$ 又は(1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、又は、 $R^2$ と $R^3$ が一体となって、 $O$ 、 $S$ または $NR^4$  ( $R^4$  :  $-H$ 又は一低級アルキル)で中斷されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく、

A環：1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環、及び

X<sup>-</sup>: カウンターアニオン、但し、B群の置換基-COO<sup>-</sup>とイミダゾリウムカチオンが分子内塩を形成するときは、X<sup>-</sup>は存在しない。

但し、 $R^1$ 及び $R^2$ が以下の組合せである化合物を除く。

(1) 一方が—低級アルキレン—（1以上の置換基を有していてもよいアリール）であり、他方が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 又は—フェニル、

(2) 一方が低級アルキレン-CO- (1以上の置換基を有していてもよいアリール) であり、他方が、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$  又は  $-(CH_2)_3CH_3$ 、又は、

(3) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に、 $-\text{ペンジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 又は $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{COCH}_3$ 。)

2.  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル）、－（B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル）、－（C群から選択される1以上の置換基を有するシクロアルキル）又は－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）；C群が、－低級アルキル、－ハロゲン、－ハロゲン低級アルキル、－ $OR^a$ 、－O－低級アルキレン－ $OR^a$ 、－ $SR^a$ 、－ $NR^aR^b$ 、－ $NO_2$ 、－CN、－ $CO_2R^a$ 、－CO－ $NR^aR^b$ 、－ $COR^a$ 、－ $NR^a$ － $COR^b$ 、－ $SO_2NR^aR^b$ 、－低級アルキレン－ $NR^aR^b$ 、－アリール、－低級アルキレン－アリール及び－OCO－ $R^a$ ； $R^{inD}$ が、－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）、－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル）、－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル）、－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール）又は－（C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール）； $R^3$ が、－H又は（B群から選択

される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、又は、 $R^2$ と $R^3$ が一体となって、O、Sまたは $NR^4$ で中断されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく; A環が、C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール環又はC群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環である請求の範囲1記載の縮合イミダゾリウム誘導体。

3.  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル;  $R^3$ がメチル基; A環が、C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいベンゼン環、又はC群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン環から選択されるヘテロアリール環である請求の範囲2記載の縮合イミダゾリウム誘導体。

4.  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 $-(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)$ 、 $-(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)$ 、 $-(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール)$ 及び $-(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)$ からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである請求の範囲2若しくは3記載の縮合イミダゾリウム誘導体。

5.  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、 $-(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、ピリジル、ピラジニル及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール)$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル及び $-O-$ 低級アルキルからなる群から選択される1つの置換基を有する低級アルキルであり、A環が $-NO_2$ で置換されていてもよいベンゼン環である請求の範囲2若しくは3記載の縮合イミダゾリウム誘導体。

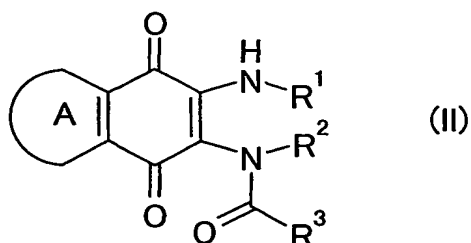
6. 1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,2-ジメチル-4,9-ジオキソ-3-[(2-テトラヒドロフラニル)メチル]-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピラ

ジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[3-(1H-4-イミダゾリル)プロピル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-[(5-メチル-2-ピラジニル)メチル]-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、2-メチル-4,9-ジオキソ-1,3-ビス(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(3-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-1-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロ-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはこれらの互変異性体と、ハロゲンイオンとの塩から選択される請求の範囲 1 記載の縮合イミダゾリウム誘導体。

7. 請求の範囲 1 記載の縮合イミダゾリウム誘導体と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

8. 抗癌剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。

9. 下記一般式 (II) で示される 2-アシルアミノ-3-アミノ-1, 4-キノン誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^2$  : 同一又は異なって、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)、－R i n D、－低級アルキル、－低級アルケニル又は－低級アルキニル、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル)、－(1以上の置換基を有するシクロアルキル) 又は－(1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、

B群: －OR<sup>a</sup>、－SR<sup>a</sup>、－プロドラッグ化されたOH、－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>、－O－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－O－低級アルキレン－NR<sup>c</sup>－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－OCO－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－SOR<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、－CO<sub>2</sub>H、－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>c</sup>－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－N(－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、－R i n D、－NO<sub>2</sub>、－CN、－ハロゲン、－CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－CONR<sup>a</sup>－O－R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－COR<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－CO－NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、－OCOR<sup>a</sup> 及び －CO－R<sup>a</sup>、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> : 同一又は異なって、－H、－低級アルキル、－低級アルキレン－R i n D、又は－R i n D、

R i n D : －(1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、－(1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、－(1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、－(1以上の置換基を有していてもよいアリール) 又は－(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

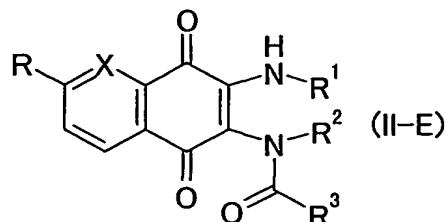
R<sup>3</sup> : －H 又は (1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、又は、R<sup>2</sup> と


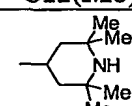
$R^3$ が一体となって、O、Sまたは $NR^4$  ( $R^4$ : -H又は-低級アルキル) で中断されていてもよい、炭素数2乃至5の低級アルキレンを形成してもよく、及び

A'環: 1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環。

但し、下表の化合物は除く。

表1



Comp	X	R	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>
E-1	CH	H	-Me	-CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl-Ph)	-Me
E-2	CH	H	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -(3,4-Cl-Ph)	-Me
E-3	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-(4-MeO-Ph)	-Me
E-4	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-(3-Br-Ph)	-Me
E-5	CH	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	-Me
E-6	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	-Me
E-7	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-Me	-Me
E-8	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-CH <sub>2</sub> -Ph	-Me
E-9	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(4-MeO-Ph)	-Me
E-10	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(4-MeCO-Ph)	-Me
E-11	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-(3-Br-Ph)	-Me
E-12	CH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	-Me
E-13	CH	H	-CH(Me)-CO <sub>2</sub> H	-Me	-Me
E-14	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-15	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-CH(Me) <sub>2</sub>	-Me
E-16	CH	H	-CH(Me)-CONHMe		-Me
E-17	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me
E-18	CH	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-CH(Me) <sub>2</sub>
E-19	CH	H	-CH(Me)-CONHOMe	-Me	-Me
E-20	N	H	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-21	N	Me	-CH(Me)-CONHMe	-Me	-Me
E-22	CH	H		-Me	-Me

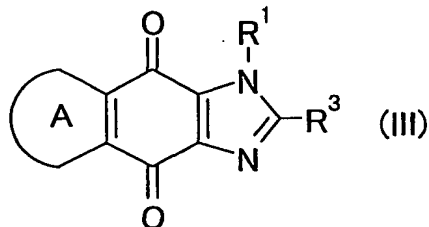
(表中、Comp は化合物番号を、Me はメチル基を、Et はエチル基を、Ph はフェニル基を、また、置換フェニル基の場合は Ph の前に置換位置とともに置換基を示し、例

例えば、3,4-Cl-Ph は 3, 4-ジクロロフェニルを示す。) )

10. 請求の範囲9記載の2-アシルアミノ-3-アミノ-1, 4-キノン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

11. 抗癌剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

12. 下記一般式(III)で示される縮合イミダゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。

$R^1$ : - (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル)、- (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルケニル)、- (B群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキニル) または - (1以上の置換基を有するシクロアルキル)、但し、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-OH$ 、-ハロゲン及び- (C1、 $-F$ 、 $-Me$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよいフェニル) からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキル基を除く、

B群:  $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、-プロドラッグ化されたOH、 $-O$ -低級アルキレン- $OR^a$ 、 $-O$ -低級アルキレン- $O$ -低級アルキレン- $OR^a$ 、 $-O$ -低級アルキレン- $NR^aR^b$ 、 $-O$ -低級アルキレン- $O$ -低級アルキレン- $NR^aR^b$ 、 $-O$ -低級アルキレン- $NR^c$ -低級アルキレン- $NR^aR^b$ 、 $-OCO-NR^aR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2R^b$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c$ -低級アルキレン- $NR^aR^b$ 、 $-N$  (低級アルキレン- $NR^aR^b$ )<sub>2</sub>、 $-R^{ind}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、-ハロゲン、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^a-O-R^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-NR^a-CO-NR^bR^c$ 、 $-OCOR^a$ 及び $-CO-R^a$ 、

$R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ : 同一又は異なって、 $-H$ 、-低級アルキル、-低級アルキレン- $R^{ind}$ 、又は $-R^{ind}$ 、

$R^{ind}$ : - (1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、- (1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、- (1以上の置換基を有してい



てもよいシクロアルケニル)、－(1以上の置換基を有していてもよいアリール)又は－(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

$R^3$  : －H又は(1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、及び

A環: 1以上の置換基を有していてもよいアリール環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環。)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01036

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D235/02, C07D401/06, C07D403/06, C07D401/14, C07D401/12, C07D417/06, C07D413/06, C07D405/06, C07D471/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D487/04, C07D491/048, C07D213/38, C07D333/68, C07D235/14, C07D307/52, C07D209/14, C07D333/40, C07D211/58, C07D215/12, C07D295/12, C07D317/58, C07C311/39, C07C317/28 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D235/02, C07D401/06, C07D403/06, C07D401/14, C07D401/12, C07D417/06, C07D413/06, C07D405/06, C07D471/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D487/04, C07D491/048, C07D213/38, C07D333/68, C07D235/14, C07D307/52, C07D209/14, C07D333/40, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , CAOLD (STN) , REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Khim.-Farm.Zh., 32(6), 10-11 (1998)	1-8
A	GB, 1314881, A (Shell Internationale Research Maatschappij N.V.), 26 April, 1973 (26.04.73) (Family: none)	9
A	J.Med.Chem., 32(7), 1467-71 (1989)	10, 11
A	J.Med.Chem., 39(7), 1447-51 (1996)	12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 07 May, 2001 (07.05.01)		Date of mailing of the international search report 22 May, 2001 (22.05.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

C07C323/25, C07C233/41, C07C255/58, C07C237/04, C07C235/14, A61K31/416, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/454, A61K31/501, A61K31/551, A61K31/427, A61K31/506, A61K31/4245, A61K31/424, A61K31/429, A61K31/4188, A61K31/4985, A61K31/519, A61K31/5025, A61K31/437, A61K31/4709, A61K31/4468, A61K31/47, A61K31/5375, A61K31/4453, A61K31/36, A61P35/00

Continuation of B. FIELD SEARCHED (IPC)

C07D211/58, C07D215/12, C07D295/12, C07D317/58, C07C311/39, C07C317/28, C07C323/25, C07C233/41, C07C255/58, C07C237/04, C07C235/14, A61K31/416, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/454, A61K31/501, A61K31/551, A61K31/427, A61K31/506, A61K31/4245, A61K31/424, A61K31/429, A61K31/4188, A61K31/4985, A61K31/519, A61K31/5025, A61K31/437, A61K31/4709, A61K31/4468, A61K31/47, A61K31/5375, A61K31/4453, A61K31/36, A61P35/00

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D235/02, C07D401/06, C07D403/06, C07D401/14, C07D401/12, C07D417/06, C07D413/06, C07D405/06, C07D471/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D487/04, C07D491/048, C07D213/38, C07D333/68, C07D235/14, C07D307/52, C07D209/14, C07D333/40, C07D211/58, C07D215/12, C07D295/12, C07D317/58, C07C311/39, C07C317/28 (特別ページに続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D235/02, C07D401/06, C07D403/06, C07D401/14, C07D401/12, C07D417/06, C07D413/06, C07D405/06, C07D471/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D487/04, C07D491/048, C07D213/38, C07D333/68, C07D235/14, C07D307/52, C07D209/14, C07D333/40, C07D211/58, C07D215/12, C07D295/12, C07D317/58, C07C311/39, C07C317/28 (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Khim. -Farm. Zh., 32(6), 10-11(1998)	1-8
A	GB, 1314881, A (Shell Internationale Research Maatschappij N.V.) 26. 4月. 1973(26. 04. 73) (ファミリーなし)	9
A	J. Med. Chem., 32(7), 1467-71(1989)	10, 11
A	J. Med. Chem., 39(7), 1447-51(1996)	12

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 05. 01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490